

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 3 月 7 日 (07.03.2002)

PCT

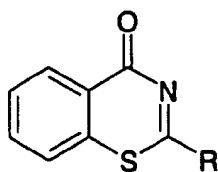
(10) 国際公開番号
WO 02/18356 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 279/08, 417/04, A61K 31/5415, A61P 43/00, 9/00, 9/04 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木村 温英 (KIMURA, Haruhide) [JP/JP]; 〒300-2655 茨城県つくば市大字島名1029番地1 Ibaraki (JP). 谷田 清一 (TANIDA, Seiichi) [JP/JP]; 〒617-0857 京都府長岡京市高台西6番地の14 Kyoto (JP). 金見 龍彦 (KANEKO, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒618-0002 大阪府三島郡島本町東大寺3丁目42番地の10 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/07468
- (22) 国際出願日: 2001 年 8 月 30 日 (30.08.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (74) 代理人: 小林 純子, 外 (KOBAYASHI, Sumiko et al.); 〒104-0028 東京都中央区八重洲2丁目8番7号 福岡ビル9階 Tokyo (JP).
- (30) 優先権データ: 特願2000-262757 2000 年 8 月 31 日 (31.08.2000) JP
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: HEART MUSCULAR CELL APOPTOSIS INHIBITORS AND REMEDIES/PREVENTIVES FOR HEART DISEASES

(54) 発明の名称: 心筋細胞アポトーシス抑制剤、心疾患予防・治療剤



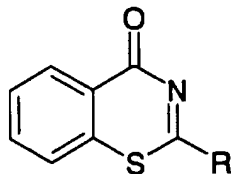
(1)

(57) Abstract: It is intended to provide excellent preventives/remedies for heart diseases, etc. Heart muscular cell apoptosis inhibitors, preventives/remedies for heart diseases, etc. containing compounds represented by the following general formula (1) or salts thereof. In said formula, R represents optionally substituted hydrocarbyl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted amino.

(57) 要約:

本発明は、優れた心疾患予防・治療剤などを提供することを目的とする。

具体的には、式



〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアミノを示す。〕で表される化合物またはその塩を含有する心筋細胞アポトーシス抑制剤、心疾患予防・治療剤などを提供する。



PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

心筋細胞アポトーシス抑制剤、心疾患予防・治療剤

技術分野

- 5 本発明は、心筋細胞アポトーシス抑制剤、心疾患予防・治療剤などに関する。

背景技術

近年、種々の心疾患の発症または進展に、アポトーシスが深く関わっていることが明らかとなってきた (R. Sanders Williams, The New England Journal of
10 Medicine 第341巻、759頁、1999年)。

アポトーシスは、発生過程での形態、組織の形成、ホメオスタシスの維持、生体の防御などに深く関わり、個体の生命維持に重要な役割を持つ細胞の死である。遺伝子によって制御されたこの死の過程が、先天的または後天的に障害されると、アポトーシスが過剰に誘発または抑制され、様々な臓器の機能障害を引き起
15 こして病気に至る (米原 伸、最新医学 第54巻、825頁、1999年)。

哺乳動物の心臓においては、心筋細胞は最終分化した細胞であり、増殖能を失っているといわれており、心筋細胞がアポトーシスを起こして脱落すると、生き残った心筋細胞のみで心臓の収縮機能を維持しなければならなくなる。従って、心臓の収縮機能維持に必要な閾値を超えて心筋細胞の脱落が起こると、心機能に
20 異常をきたし、疾患へと進行するものと考えられる。実際、動物を用いた種々の心不全モデルやヒト心不全患者では、心筋細胞のアポトーシスが観察されており、アポトーシスによる心筋細胞の消失・脱落が心不全の発症や進展に関わっている可能性が指摘されている (Narula, J. et al., The New England Journal of Me
dicine 第335巻、1182頁、1996年)。また、ヒト心不全患者の心筋細胞では、
25 アポトーシス抑制因子 Bcl-2 の過剰発現が認められ、これが心不全の代償機構である可能性が示されていること (Olivetti, G. et al., The New England Journal of Medicine 第336巻、1131頁、1997年)、アポトーシス誘発性受容体として知られる Fas 受容体の膜貫通部分が欠損した可溶性 Fas (sFas; アポ
トーシス抑制活性を有する) の血漿中の濃度が、基礎疾患に無関係に NYHA (

New York Heart Association Functional Class) 分類の重症度に比例して有意に上昇することから、血漿 s F a s 濃度の上昇が、心不全時のアポトーシスの亢進を抑制する代償性機序と考えられること (Nishigaki, K. et al., Journal of the American College of Cardiology 第29巻、1214頁、1997年)、拡張型心筋
5 症を起こした心臓では、正常人に比べて、アポトーシスの指標の一つと考えられるDeoxyribonuclease I (DNase I) を7倍以上含有すること (Yao, M. et al., Journal of Molecular & Cell Cardiology 第28巻、95頁、1996年) などが知られている。

心筋細胞の保護に関連した最近の重要な知見として、g p 1 3 0 の心室特異的
10 欠損マウスに関する研究成果が挙げられる。このマウスの解析から、g p 1 3 0 介在性受容体からのシグナル (g p 1 3 0 シグナル) が、心機能の保護に重要な役割を果たすことが明らかにされ、心疾患の治療に結びつく心筋細胞保護シグナルの新しい展開として注目を集めている (Hirota, et. al., Cell 第97巻、189
15 頁、1999年、およびSenior, K., Molecular Medicine Today 第5巻、283頁、1999年)。以上のことから、心筋細胞アポトーシス抑制作用または心筋細胞保護シグナル増強作用を有する化合物は、心疾患の新しい予防剤および/または治療剤となる可能性が極めて高い。

次に、臓器レベルでみると、ヒトの心疾患では心筋の機能が低下し、心筋の収縮不全によって生命の維持を危うくする状況がしばしば発生する。心不全の発症
20 に繋がる異常としては、心筋の障害、心臓ポンプ機能の異常、高血圧などによる圧負荷、急性腎炎などによる容量負荷、これらによってもたらされる血液の拍出不全などがあげられる。これらに対し、交感神経系、内分泌系などが一体となった代償機序が作動し、心筋細胞の肥大を伴う心肥大へと発展する。しかし、これらの異常が単独または複合して持続的・慢性的に生起した場合、肥大した心筋細胞
25 細胞に十分な血液が供給されず、心筋細胞のアポトーシスなどによる脱落が生じ、代償機序が破綻して、心筋収縮不全などの心筋障害、拍出量の低下、臓器循環障害、静脈鬱血、体液貯留などを伴う心不全症候群に陥る。これらを治療するためには、心筋細胞障害の改善、心保護作用の強化、心筋収縮不全による心機能低下の回復およびその原因である生体の代償破綻の抑制または過剰な代償機序の改善

が必要となる。

一方、2-置換-4H-1, 3-ベンゾチアジン-4-オン化合物としては、
 例えば、2-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアジン-4-オン、2-(3-
 5 -ピリジル)-1, 3-ベンゾチアジン-4-オンおよび2-(4-ピリジル)
 7g、1957年に記載されているものの、具体的な作用は記載されていない。2-エ
 トキシカルボニルメチル-1, 3-ベンゾチアジン-4-オンが、Heterocycles
 、22巻、1677-1682頁、1984年に記載されているものの、作用は記載されてい
 ない。

10

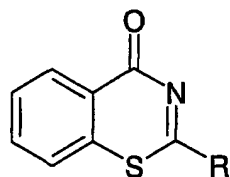
現在、心不全症候群の治療には、強心薬としてジゴキシンなどの強心配糖体、
 ドブタミンなどの交感神経作動薬、アムリノンなどのホスホジエステラーゼ阻害
 薬が、血管拡張薬としてヒドララジン、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン交
 換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬などが、また、拡張型心筋症の治
 15 療にはβブロッカーなどが使用されているものの、過剰な代償性機序、アポトー
 シスを含む代償破綻を抑制する治療方法に関して、これまで临床上十分に満足で
 きる医薬品は報告されていない。

発明の開示

20 本発明者らは、種々の2-置換-4H-1, 3-ベンゾチアジン-4-オン化
 合物に、心筋細胞アポトーシス抑制作用を有することを初めて見出し、これらの
 知見に基づいてさらに研究し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) 式



〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい

芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアミノを示す。)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略記することもある)を含有する心筋細胞アポトーシス抑制剤、

- (2) 心疾患予防・治療剤である上記(1)に記載の心筋細胞アポトーシス抑制剤、
- 5 (3) gp130シグナル増強剤である上記(1)に記載の心筋細胞アポトーシス抑制剤、
- (4) 心筋保護シグナル増強剤である上記(1)に記載の心筋細胞アポトーシス抑制剤、
- 10 (5) 化合物(I)を含有してなる医薬、
- (6) 化合物(I)の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする心筋細胞アポトーシスの抑制方法、
- (7) 心筋細胞アポトーシス抑制のために使用する化合物(I)、
- (8) 心筋細胞アポトーシス抑制剤を製造するための化合物(I)の使用などを
- 15 提供する。

図面の簡単な説明

図1は、実験例2のリン酸化STAT3の検出結果を示す。

20 発明を実施するための最良の形態

上記式中、Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えばアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキルなどが挙げられる。

- 該「アルキル」としては、例えばC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロ
- 25 ピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)などが挙げられる。

該「シクロアルキル」としては、例えばC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。

該「シクロアルキルアルキル」としては、例えばC₄₋₇シクロアルキルアルキル基（例、シクロプロピルメチル、シクロイブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど）などが挙げられる。

該「アルケニル」としては、例えばC₂₋₆アルケニル（例えば、ビニル、アリ
5 ル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル
-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル
など）などが挙げられる。

該「アルキニル」としては、例えばC₂₋₆アルキニル（例えば、エチニル、プ
ロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニルなど
10 ）などが挙げられる。

該「アリール」としては、例えばC₆₋₁₄アリール（例、フェニル、ナフチル
、ピフェニル、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルなど）など
が挙げられる。

該「アラルキル」としては、例えばC₇₋₁₆アラルキル（例、ベンジル、フェ
15 ネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、インダニルメチルなど）などが挙
げられる。

Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては
、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、芳香族複素
環基、オキソ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロ
20 ポキシ、ブトキシなど）、カルボキシ、C₁₋₄アルキル-カルボニル（例、アセ
チル、プロピオニルなど）、C₆₋₁₄アリール-カルボニル（例、ベンゾイルな
ど）、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカル
ボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、C₆₋₁₄アリール
オキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニルなど）、C₇₋₁₆アラルキルオ
25 キシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）、カルバモイル、モノ
-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイ
ルなど）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジ
エチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されてい
てもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル、5ないし6員複素環カルバモイル（例

- 、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノカルボニルなどが挙げられる。このうち、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、
- 5 5ないし6員複素環カルバモイル、5ないし7員飽和環状アミノカルボニルなどが好ましい。

- 該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。該「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、
- 10 ジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、また
- 15 20 又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

- 該「芳香族複素環基」としては、例えばチエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル(例、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、2-イミダゾリル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル)、イソ
- 25

オキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル）、インドリル（例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、ベンゾチアゾリル（例、2-ベンゾチアゾリル）、ベンゾチエニル（例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾフラニル（例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル）などが挙げられる。このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルなどのピリジル）が好ましい。

該「ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイル」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素など）を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど）などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノールカルボニル」の「5ないし7員飽和環状アミノールカルボニル」としては、例えば、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、モルホリノカルボニルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノールカルボニル」の「置換基」としては、 C_{1-3} アルキル（例、メチルなど）、フェニル、ベンジルなどが1ないし2個挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

Rで示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。該「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、ピロール

、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、
インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン
、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾ
5 リン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリ
ジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサ
ゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好
ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベン
ゼン環等）と縮合して形成された環などが挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばチエニル（例、2-チエニル、3-チ
10 エニル）、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例、2-ピリジ
ル、3-ピリジル、4-ピリジル）、キノリル（例、2-キノリル、3-キノリ
ル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例、1-イ
ソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラ
ジニル、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル
15 （例、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、2-イミダゾリル）、ピリダジニル
（例、3-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル）、イソ
オキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル）、インドリル（例、1-インドリル
、2-インドリル、3-インドリル）、ベンゾチアゾリル（例、2-ベンゾチア
ゾリル）、ベンゾチエニル（例、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b]
20 チエニル）、ベンゾフラニル（例、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b]
] フラニル）などが挙げられる。このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫
黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし6
員の複素環基（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルなどのピリジル
）が好ましい。

25 Rで示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「置換基」とし
ては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同
様のものが同個数挙げられる。このうち、ヒドロキシなどが好ましい。

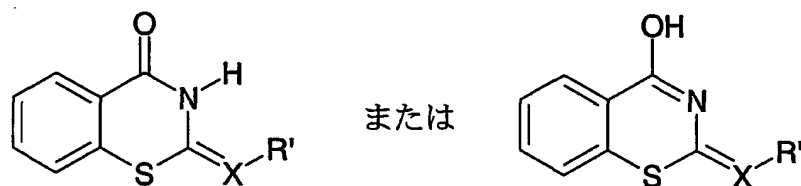
Rで示される「置換基を有していてもよいアミノ」としては、例えばアミノ、
グアニジノ、置換基を有しているアミノ、置換基を有しているグアニジノなどが

挙げられる。

該「置換基を有しているアミノ」および「置換基を有しているグアニジノ」の「置換基」としては、例えば、前記Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」などが挙げられる。

- 5 Rの好ましい例としては、ベンジル、ベンゾイルメチル、3-ピリジルアミノカルボニルメチル、4-クロロフェニルアミノカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルメチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ヒドロキシ-2-ベンゾ[b]フラニル、グアニジノなどが挙げられる。

- 10 また、化合物(I)には、式



〔式中、XはCHまたは窒素原子、R'はRからX-Hを除いた基を示す。〕で表される互変異性体およびその塩が存在しうる。化合物(I)は、該互変異性体ならびにその塩、およびこれらと化合物(I)との混合物も含む。

- 15 化合物(1)およびその互変異性体の「塩」としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。
- 20 有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。
- 25 。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メ

タンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- 5 化合物（I）は、市販品を購入してもよく、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法により製造できる。

- 化合物（I）は優れた心筋細胞アポトーシス抑制作用、心筋保護シグナル増強作用（例、g p 1 3 0 シグナル増強作用など）作用等を有し、また毒性は低い。通常、さまざまな原因によって心筋細胞に誘発されるアポトーシスは、心筋から
- 10 の心筋細胞の脱落として観察され、これは心機能へ悪影響を及ぼす。よって、心筋細胞アポトーシス抑制作用を有する化合物（I）は、心筋細胞の脱落による心機能への悪影響を未然に防ぐために用いられうる。また、化合物（I）は、心筋細胞をアポトーシスから保護するためのシグナル伝達経路の一つである g p 1 3 0 シグナル、g p 1 3 0 シグナル経路とは異なるシグナル伝達経路、例えば、P
- 15 I 3 キナーゼ/A k t 経路（瀧原、医学のあゆみ 第194巻、33-86頁、2000年）などを増強するため、心筋細胞の脱落による心機能の低下を防止するために用いられうる。

- 化合物（I）を公知の方法に従って、医薬組成物とし、種々の剤形で、心疾患（例、鬱血性心筋症、肥大型閉塞性心筋症、肥大型非閉塞性心筋症、特発性心筋症、狭心症、心筋梗塞、心筋梗塞予後不全、慢性心不全など）の予防・治療剤と
- 20 して、哺乳動物（例、ヒト、サル等）に経口的または非経口的に安全に投与する。

- 具体的には、化合物（I）を、薬学的に許容される担体と混合し、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などとして経口投与、または
- 25 、注射剤、坐剤または舌下錠などとして、静脈内、皮下および筋肉内などに非経口投与する。また、舌下錠、マイクロカプセル等の徐放製剤として、舌下、皮下および筋肉内などに投与してもよい。

上記薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、溶剤、溶解補助

剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

- 上記賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。上記滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。上記結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。上記崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。上記溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。上記溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。上記懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。上記等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。上記緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。上記防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、

ソルビン酸などが挙げられる。上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

化合物 (I) の投与量は、症状の程度；投与対象の年齢、性別、体重；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、心疾患の治療に用いる場合は、通常、成人に対して一日につき、約 $10 \mu\text{g} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$ 体重、好ましくは $100 \mu\text{g} \sim 50 \text{mg} / \text{kg}$ 体重である。通常 1 日 1 ～ 4 回に分けて投与する。

化合物 (I) の、本発明の抑制剤中の含有量は、剤全体の約 0.01 ないし 100 重量%である。

10

以下に、参考例、実施例および実験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

以下の参考例中の「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

^1H -NMR スペクトルは内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリア
15 NGEMINI 200 (200 MHz) 型スペクトルメーターで測定した。全 δ 値を ppm で示す。

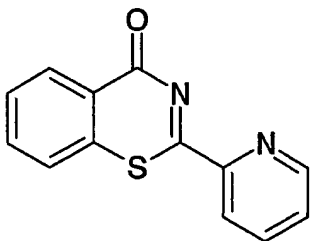
その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
20 dd : ダブルダブルレット (double doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
J : カップリング定数 (coupling constant)
25 Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
 ^1H -NMR : プロトン核磁気共鳴
IR : 赤外吸収スペクトル

実施例

参考例 1

2 - (2 - ピリジル) - 4 H - 1, 3 - ベンゾチアジン - 4 - オン (化合物 1
5)



チオサリチル酸メチル (1.6 g, 9.51 mM) と 2 - シアノピリジン (1
10 . 0 g, 9.60 mM) とをトルエン (2 ml) に溶解し、これにトリエチルア
ミン (2 ml, 14.4 mM) を加え、8 時間加熱還流後、トルエンを留去した
。残留物にエタノールを加え、析出物を濾取して粗結晶 (1.7 g) を得た。こ
れをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : クロロホルム = 5 : 1 →
クロロホルム) で精製し、表題化合物を結晶として得た (1.0 g, 43.4 %
) 。

元素分析値 $C_{13}H_8N_2OS$ として

15 計算値 (%) C : 64.98, H : 3.36, N : 11.66

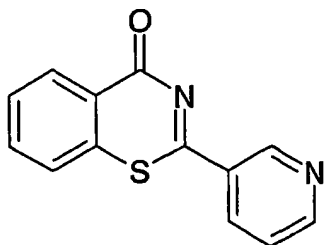
実測値 (%) C : 64.93, H : 3.31, N : 11.59

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.50 - 7.75 (m, 4H), 7.85 -
8.00 (m, 1H), 8.50 - 8.60 (m, 2H), 8.70 - 8.80
(m, 1H) .

20 IR (KBr) : 1660 cm^{-1}

参考例 2

2 - (3 - ピリジル) - 4 H - 1, 3 - ベンゾチアジン - 4 - オン (化合物 2
)



- チオサリチル酸メチル (1.8 g, 10.7 mM) と 3-シアノピリジン (1.1 g, 10.56 mM) とをトルエン (5 ml) に溶解し、これにトリエチルアミン (2 ml, 14.4 mM) を加え、48 時間加熱還流後、参考例 1 と同様の操作を行い、表題化合物を結晶として得た (1.1 g, 43.4%)。

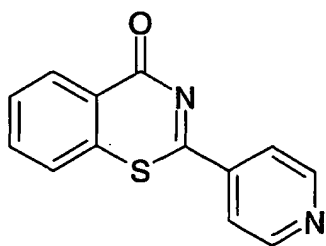
元素分析値 $C_{13}H_8N_2OS$ として

計算値 (%) C: 64.98, H: 3.36, N: 11.66

実測値 (%) C: 64.97, H: 3.33, N: 11.63

10 参考例 3

2-(4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (化合物 3)



- 15 チオサリチル酸メチル (2.0 g, 11.9 mM) と 4-シアノピリジン (1.2 g, 11.5 mM) とをトルエン (5 ml) に溶解し、これにトリエチルアミン (2 ml) を加え、22 時間加熱還流後、参考例 1 と同様の操作を行い、表題化合物を結晶として得た (850 mg, 30.7%)。

元素分析値 $C_{13}H_8N_2OS$ として

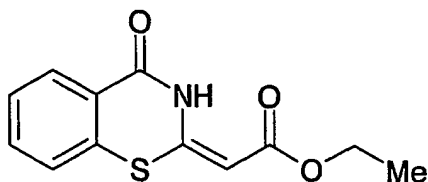
- 20 計算値 (%) C: 64.98, H: 3.36, N: 11.66

実測値 (%) C: 65.07, H: 3.15, N: 11.62

参考例 4

2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イリデン) 酢酸エチル (化合物 4)

5



チオサリチル酸メチル (6 g, 35.7 mM) とシアノ酢酸エチル (4 g, 35.4 mM) とをトルエン (10 ml) に溶解し、これにトリエチルアミン (5 ml, 35.8 mM) を加えて、7 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物
10 にエタノールを加えて放置し、析出した結晶を濾取して粗結晶を得た。これをエタノールから再結晶し、表題化合物を針状晶として得た (5.4 g, 60.7%)。

元素分析値 $C_{12}H_{11}NO_3S$ として

計算値 (%) C: 57.82, H: 4.45, N: 5.62

15 実測値 (%) C: 57.86, H: 4.36, N: 5.51

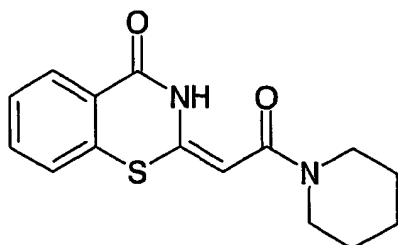
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.31 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 4.

22 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 5.57 (s, 1H), 7.35 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.50-7.60 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 9.73 (s, 1H).

20 IR (KBr): 1660, 1590, 1580, 1560, 1440, 1295, 1165, 730 (cm^{-1}).

参考例 5

2- [2-オキソ-2- (1-ピペリジニル) エチリデン] -2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-4-オン
25 (化合物 5)



チオサリチル酸メチル (1.7 g, 10.1 mM) と 1-シアノアセチルピペ
リジン (2.0 g, 13.1 mM) とをトルエン (5 ml) に溶解し、これにト
リエチルアミン (2 ml, 14.4 mM) を加えて、30 時間加熱還流し、反応
5 液を濃縮して粗結晶を得た。これをエタノールから再結晶し、表題化合物を針状
晶として得た (730 mg, 25%)。

元素分析値 $C_{15}H_{16}N_2O_2S$ として

計算値 (%) C: 62.48, H: 5.59, N: 9.71

実測値 (%) C: 62.22, H: 5.58, N: 9.65

10 NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30–1.80 (m, 6H), 3.30–3.7
0 (m, 4H), 5.30 (s, 1H), 6.90–7.60 (m, 3H), 8
.27 (dd, 1H, $J=8\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$) .

IR (KBr): 1660, 1595, 1560 (cm^{-1}) .

15 実施例 1

化合物 1 (100 mg)、ラクトース (165 mg)、コーンスターチ (25
mg)、ポリビニールアルコール (4 mg) およびステアリン酸マグネシウム (
1 mg) を用いて、常法により錠剤を製造する。

20 実験例 1

心筋細胞アポトーシス抑制作用

日本チャールスリバー社より購入した妊娠ウイスター・ラットより新生仔 (生
後 1 日以内のもの) を得、これをエーテル麻酔し、70% エタノールで消毒後、
ピンセットで心臓を摘出した。摘出した心臓を、リン酸緩衝生理食塩水 (タカラ
25 社製、T900) で洗浄後、手術用のハサミで細片化した。この組織片を、リン

- 酸緩衝生理食塩水で4～5回洗浄し、大部分の血液由来の非心筋細胞を除去した。この新生仔10匹分の組織片に対し、5mlの酵素液〔リン酸緩衝液(PBS)(1ml)に、トリプシン(1.25mg)(ディフコ社製)およびコラゲナーゼ(0.25mg)(シグマ社製)を溶解したもの〕を加え、37℃に保ちながらスターラーで15分間攪拌した。これに、2.5mlの酵素液を追加し、さらに15分間攪拌し、この操作を2回繰り返した。続いて、10%牛胎仔血清(バイオウィカー社製)を含むMedium 199(ギブコ社製)を、酵素液の1/2量添加して酵素反応を停止させ、これをセルストレイナー(ファルコン社製)で濾過後、400 x gで5分間遠心分離して細胞を集めた。
- 10 このように集めた新生仔10匹分の細胞を、50mlの10%牛胎仔血清を含むMedium 199に懸濁し、100mmシャーレ(イワキ社製)に10mlずつ播種し、5% CO₂、37℃に設定したCO₂インキュベーター中で1時間培養した。その後、細胞を回収してセルストレイナーで濾過後、400 x gで5分間遠心分離し、ラット新生仔由来の初代心筋細胞を集めた。
- 15 次に、ラット新生仔(10匹分)由来の初代心筋細胞を、2mlの低張液〔水(1L)に、NH₄Cl(8.29g)、KHCO₃(1.0g)およびEDTA/2Na(ethylenediaminetetraacetic acid disodium; 同仁化学研究所製)(37mg)を溶かしたもの〕に懸濁し、3分間放置して赤血球を破碎した。これに10mlの10%牛胎仔血清を含むMedium 199を加え、400 x
- 20 gで5分間遠心分離し、ラット新生仔由来初代心筋細胞を集めた。これを10%牛胎仔血清を含むMedium 199に懸濁してセルストレイナーで濾過した。得られた心筋細胞懸濁液の一部を取り、これに0.3%のトリパンブルーを添加し、軽く混合して心筋細胞数を血球計算板を用いて計数した。
- 25 ラット新生仔由来初代心筋細胞を3×10⁶個/mlとなるように、10%牛胎仔血清を含むMedium 199に懸濁し、96穴プレートに0.1ml/wellずつ播種し、5% CO₂、37℃に設定したCO₂インキュベーター中で1日培養した。これをマイクロミキサー(大洋化学工業社製)で攪拌後、血清を含まないMedium 199と3回交換して血清を除去し、被検化合物(参考例で得られた化合物1～5)を加えてさらに4日間培養してアポトーシスを誘

導した。その後、これに牛胎仔血清を10%となるように添加し、5% CO₂、37℃に設定したCO₂インキュベーター中でさらに約17時間培養した後、WST-8〔2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-(2,4-ジスルフェニル)-2H-テトラゾリウム ナトリウム塩: 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt〕を発色基質とする細胞数計測キット(同仁化学研究所社製)を用いて生細胞数を測定することにより、心筋細胞アポトーシス抑制作用を調べた。

上記実験を独立して3回行った。

各実験の被検化合物(参考例で得られた化合物1~5)の最小有効濃度の平均値(±SD)を〔表1〕に示す。表1では、化合物を添加しなかったものの平均生細胞数に比べて30%増加させるために要求される被検化合物の濃度を最小有効濃度とした。

表1

15

化合物番号	最小有効濃度 (μM)
1	0.015 ± 0.011
2	0.041 ± 0.018
3	0.014 ± 0.0099
20 4	0.019 ± 0.0078
5	0.06 ± 0.041

この結果より、化合物1~5は、心筋細胞アポトーシス抑制活性を有することがわかる。

25

実験例2

gp130シグナル増強作用の確認

gp130シグナル伝達に関与する主要な正の制御因子としてSTAT3 (signal transducers and activators of transcription-3) が挙げられる。STA

T3の活性化には、その705番目のタイロシン残基(Tyr705)のリン酸化が必要不可欠である。従って、このリン酸化は、STAT3の活性化、すなわちgp130シグナル増強作用の指標として用いることができる。

ラット新生仔由来初代心筋細胞に、微量のLIF (Leukemia inhibitory factor) 刺激を加え、gp130シグナルを惹起させ、これに被検化合物(参考例1
5 得られた化合物1)を共存させ、Tyr705のリン酸化を、リン酸化STAT3を特異的に認識する抗体を用いて、免疫ブロット法で調べ、gp130シグナル増強作用の確認をした。

10 [方法]

実験例1の方法で得られたラット新生仔由来初代心筋細胞を、 5×10^6 個/mlとなるように、10%牛胎仔血清を含むMedium 199に懸濁し、12穴プレート(旭テクノグラス社製)に2.0ml/wellずつ播種し、5% CO₂、37℃に設定したCO₂インキュベーター中で1日培養した。これを、
15 血清を含まないMedium 199と3回交換して血清を除去し、24時間培養した後、再び、血清を含まないMedium 199と1回交換し、さらに30~60分間培養した。

このようにして調製した細胞に、被検化合物(参考例1で得られた化合物1)およびヒトLIF (PEPRO TECH 社製)を添加し、30分間反応させた
20 。反応液を、1mM オルトバナジン酸(V)ナトリウム(sodium orthovanadate (V); 和光純薬製)を含むリン酸緩衝生理食塩水(1ml)で3回洗浄した後、100mlの細胞溶解用緩衝液〔10mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris(hydroxymethyl)aminomethane), pH 7.4, 150mM NaCl, 1mM EDTA/2Na, 1mM EGTA (エチレングリコールビス-(β-アミノエチルエーテル)N, N, N', N'-三酢酸: ethyleneglycol-bis-(β-aminoethylether)N, N, N', N'-tetraacetic acid; シグマ社製), 0.5mM p-APMSF ((p-アミノフェニル)メタンスルホニルフルオリド ヒドロクロライド: (p-ami

nophenyl) methanesulfonyl fluoride hydrochloride ; 和光純薬製), 200 μ M ベータ・グリセロリン酸ナトリウム (sodium β -Glycerophosphate n-hydrate ; 和光純薬製), 20mM NaF, 2mM ニリン酸ナトリウム十水和物
5 : sodium diphosphate decahydrate, 1mM オルトバナジン酸 (V) ナトリウム (和光純薬製), 10 μ g/ml アプロチニン (aprotinin ; 和光純薬製), 10 μ g/ml ロイペプチン (leupepin ; ペプチド研究所製), 1% Triton X-100, 0.5% Nonidet P40 (フルカ社製), 0.1% SDS (sodium dodecyl sulfate)] を添加して、4℃で15分間処理した。次にセルスクレーパー (旭テクノ
10 グラス社製) を用いて細胞をかきとった後、細胞溶解用緩衝液を回収した。回収した細胞溶解用緩衝液は、サンプル用緩衝液 (Tris-SDS- β ME Sample Buffer ; 第一化学薬品製) と等量ずつ混合し、95℃で5分間熱処理した。これをマルチゲル7.5 (第一化学薬品社製) を用いて、SDS
15 ポリアクリルアミド電気泳動を行った。次に、プロッティング緩衝液 [0.1M トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン : Tris (hydroxymethyl) aminomethane, 0.192M グリシン, 20% エタノール] に10分以上浸しておいたニトロセルロース膜 (Hybond-ECL ; アマシャム・ファルマシア・バイオテック社製)、プロッティング用ろ紙、透析膜
20 およびゲルをホライズプロット (ATTO社製) にセットし、100mA/ゲル (6.4cm²) で1時間トランスファーした。その後、ニトロセルロース膜をブロッキング緩衝液 [5% スキムミルク粉末を含有するTTBS緩衝液 (20mM Tris-HCl, pH7.6, 0.137M NaCl, 0.1% Tween-20) (バイオラド社製)] に浸し、室温で1時間攪拌してブロッキング
25 グを行った。

次に、ブロッキング緩衝液で1000倍希釈した1次抗体 (抗リン酸化STAT3 (Tyr705) 抗体 ; NEW ENGLAND BioLabs社製) に上記のニトロセルロース膜を浸し、4℃で12~18時間反応させた。反応終了後、この膜を適量 (約80ml) のTTBS緩衝液に5分間浸し、この操作を3回

繰り返して過剰の抗体を除去した。これをブロッキング緩衝液で2000倍に希釈した2次抗体〔HRP (horseradish peroxidase) 標識抗ウサギIgG抗体; NEW ENGLAND BioLabs社製〕に浸し、室温で1時間反応させた。これを約80mlのTTBS緩衝液を用いて同様に洗浄した後、ウェスタンブロットティング検出試薬 (ECL+Plus; アマシャム社製) を6.4ml/ゲル (64cm²) となるように添加し、室温で5分間反応させ、Hyperfilm ECL (アマシャム社製) で検出した。

〔結果〕

10 結果を図1に示す。図1中、左から1番目のレーンは、化合物1を10 μ Mと、LIFを10U/ml含むものであり、左から2番目のレーンは、化合物1を1 μ Mと、LIFを10U/ml含むものであり、左から3番目のレーンは、化合物1を0.1 μ Mと、LIFを10U/ml含むものであり、左から4番目のレーンは、化合物1を0.01 μ Mと、LIFを10U/ml含むものであり、
15 左から5番目のレーンは、化合物1とLIFとを含まないものであり、左から6番目のレーンは、化合物1を含まず、LIFを1000U/ml含むものであり、左から7番目のレーンは、化合物1を含まず、LIFを10U/ml含むものである。

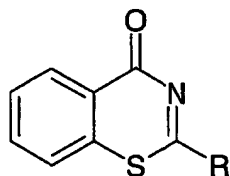
これより、化合物1は、ラット新生仔由来初代心筋細胞において、10U/ml
20 1のヒトLIFによって惹起されるSTAT3のリン酸化をさらに促進することが確認でき、したがって、化合物1はgp130シグナル増強作用があることを確認できた。

産業上の利用可能性

25 本発明の心筋細胞アポトーシス抑制剤は、毒性も低く、優れた心疾患予防・治療作用を有する。

請求の範囲

1. 式



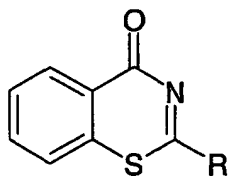
- 5 〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアミノを示す。〕で表される化合物またはその塩を含有する心筋細胞アポトーシス抑制剤。

2. 心疾患予防・治療剤である請求項1記載の心筋細胞アポトーシス抑制剤。

3. g p 1 3 0 シグナル増強剤である請求項1記載の心筋細胞アポトーシス抑制剤。

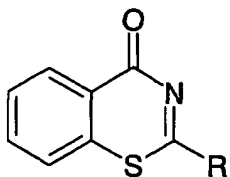
4. 心筋保護シグナル増強剤である請求項1記載の心筋細胞アポトーシス抑制剤。

5. 式



- 15 〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアミノを示す。〕で表される化合物またはその塩を含有してなる医薬。

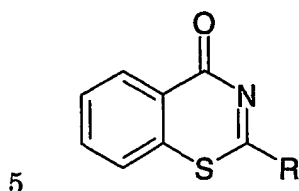
6. 式



- 20 〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい

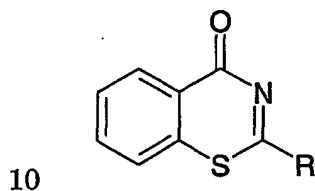
芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアミノを示す。)で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする心筋細胞アポトーシスの抑制方法。

7. 心筋細胞アポトーシスの抑制のために使用する式



〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアミノを示す。〕で表される化合物またはその塩。

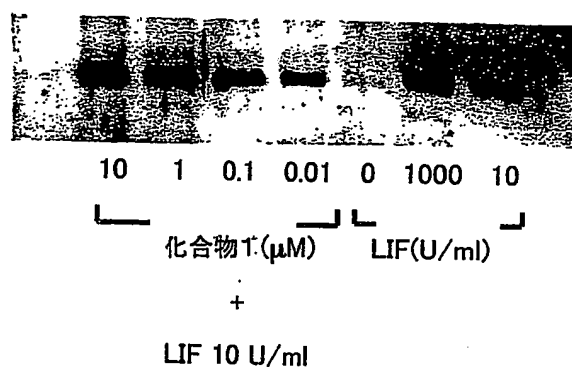
8. 心筋細胞アポトーシス抑制剤を製造するための式



〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアミノを示す。〕で表される化合物またはその塩の使用。

1/1

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D279/08, C07D417/04, A61K31/5415, A61P43/00, A61P9/00, A61P9/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D279/08, C07D417/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 3470168 A (American Home Products Corp.), 30 September, 1969 (30.09.69), the whole document (Family: none)	5 1-4, 7-8
A	EP 566018 A2 (Italfarmaco S.p.A.), 20 October, 1993 (20.10.93), the whole document & ZA 9302030 A & CA 2092342 A & IL 105158 A1 & AU 9335617 A1 & NO 9301225 A & JP 6-25194 A & HU 68605 A2 & US 5480882 A	1-5, 7-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 November, 2001 (28.11.01)Date of mailing of the international search report
11 December, 2001 (11.12.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07468

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in the above claim corresponds to "methods for treatment of the human body by therapy" (Rule 39.1(iv) of the Regulations under the Patent Cooperation Treaty).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/07468

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D279/08, C07D417/04, A61K31/5415, A61P43/00, A61P9/00, A61P9/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D279/08, C07D417/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US 3470168 A (American Home Products Corp.) 30.9月.1969 (30.09.69) 文献全体 ファミリーなし	5 1-4, 7-8
A	EP 566018 A2 (Italfarmaco S.p.A.) 20.10月.1993 (20.10.93) 文献全体 &ZA 9302030 A &CA 2092342 A &IL 105158 A1 &AU 9335617 A1 &NO 9301225 A &JP 6-25194 A &HU 68605 A2 &US 5480882 A	1-5, 7-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.11.01

国際調査報告の発送日

11.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

印

4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
上記請求の範囲に記載されているものは、「治療による人体の処置方法」に該当する。
(特許協力条約に基づく規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。